

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 15 April 1999 (15.04.99)	
International application No. PCT/EP98/05161	Applicant's or agent's file reference 9736772ve/rs
International filing date (day/month/year) 14 August 1998 (14.08.98)	Priority date (day/month/year) 23 August 1997 (23.08.97)
Applicant HÖLZEMANN, Günter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

24 February 1999 (24.02.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer</p> <p>Aino Metcalfe</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 15 April 1999 (15.04.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9736772ve/rs	
International application No. PCT/EP98/05161	International filing date (day/month/year) 14 August 1998 (14.08.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☒ the common representative

Name and Address MERCK PATENT GMBH D-64271 Darmstadt Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 06151 72 6530	
	Facsimile No. 06151 72 71 91	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MERCK PATENT GMBH Frankfurter Strasse 250 D-64293 Darmstadt Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 06151 72 26 83	
	Facsimile No. 06151 72 71 91	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

The indication of a new address of the common representative on the demand has been considered a request for recording a change under Rule 92bis. In case of disagreement, please notify the International Bureau.

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Aino Metcalfe Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

the 1990s, the number of people in the UK who are aged 65 and over has increased from 10.5 million to 12.5 million, and the number of people aged 75 and over has increased from 4.5 million to 6.5 million (Office for National Statistics 2000). The number of people aged 65 and over is projected to increase to 15.5 million by 2020, and the number of people aged 75 and over to 8.5 million (Office for National Statistics 2000). The increase in the number of people aged 65 and over is expected to be due to a combination of factors, including a decline in the birth rate, a decline in the death rate, and a decline in the rate of emigration.

The increase in the number of people aged 65 and over is expected to have a significant impact on the UK's economy and society. The increase in the number of people aged 65 and over is expected to lead to a decline in the number of people in the workforce, which will lead to a decline in the number of people who are able to pay taxes. This will lead to a decline in the amount of money that is available to the government to spend on public services, including health care and education. The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to lead to a decline in the number of people who are able to support themselves, which will lead to an increase in the number of people who are dependent on the state for financial support.

The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to have a significant impact on the UK's health care system. The increase in the number of people aged 65 and over is expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for health care, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the health care system. This will lead to an increase in the number of people who are able to receive health care, which will lead to an increase in the number of people who are able to live longer and healthier lives. The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for health care, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the health care system.

The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to have a significant impact on the UK's education system. The increase in the number of people aged 65 and over is expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for education, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the education system. This will lead to an increase in the number of people who are able to receive education, which will lead to an increase in the number of people who are able to live longer and healthier lives. The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for education, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the education system.

The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to have a significant impact on the UK's social services system. The increase in the number of people aged 65 and over is expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for social services, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the social services system. This will lead to an increase in the number of people who are able to receive social services, which will lead to an increase in the number of people who are able to live longer and healthier lives. The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for social services, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the social services system.

The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to have a significant impact on the UK's housing system. The increase in the number of people aged 65 and over is expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for housing, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the housing system. This will lead to an increase in the number of people who are able to receive housing, which will lead to an increase in the number of people who are able to live longer and healthier lives. The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for housing, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the housing system.

The increase in the number of people aged 65 and over is also expected to have a significant impact on the UK's transport system. The increase in the number of people aged 65 and over is expected to lead to an increase in the number of people who are able to pay for transport, which will lead to an increase in the amount of money that is available to the transport system. This will lead to an increase in the number of people who are able to receive transport, which will lead to an increase in the number of people who are able to live longer and healthier lives.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MERCK PATENT GMBH
D-64271 Darmstadt
ALLEMAGNE

PAT WL

23. NOV. 1998

zahlen ☐ abl. ☒
zurück an PC ☐
Rücksprache erbeten

Date of mailing (day/month/year) 09 November 1998 (09.11.98)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9736772ve/rs	
International application No. PCT/EP98/05161	
International filing date (day/month/year) 14 August 1998 (14.08.98)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 August 1997 (23.08.97)
Applicant MERCK PATENT GMBH et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An **asterisk(*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
23 Augu 1997 (23.08.97)	197 36 772.0	DE	04 Nove 1998 (04.11.98)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Aino Metcalfe

Telephone No. (41-22) 338.83.38



TERMIN 4.6.99 (4.8.99)

PATENT COOPERATION TREATY

WO 99/10371
PCT/EP98/05161

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MERCK PATENT GMBH
D-64271 Darmstadt
ALLEMAGNE

PAT WL

15. MRZ. 1999

zahlen ☐ abl. ☒
zurück an PC ☐
Rücksprache erbeten

Date of mailing (day/month/year)

04 March 1999 (04.03.99)

Applicant's or agent's file reference

9736772ve/rs

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP98/05161

International filing date (day/month/year)

14 August 1998 (14.08.98)

Priority date (day/month/year)

23 August 1997 (23.08.97)

Applicant

MERCK PATENT GMBH et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,BR,CN,EP,IL,JP,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BY,CA,CH,CU,CZ,DE,DK,EA,EE,ES,FI,GB,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IS,
KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,
SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on

04 March 1999 (04.03.99) under No. WO 99/10371

OS → 2 x Erf. best. 26.3.99/Ka

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.83.38



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

22 JUN 1999

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

20

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9736772ve/rs	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05161	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14/08/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/08/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K5/023		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 24/02/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 14.6.99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter G. Willière Tel. Nr (+49-89)-2399 



1

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05161

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-28 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

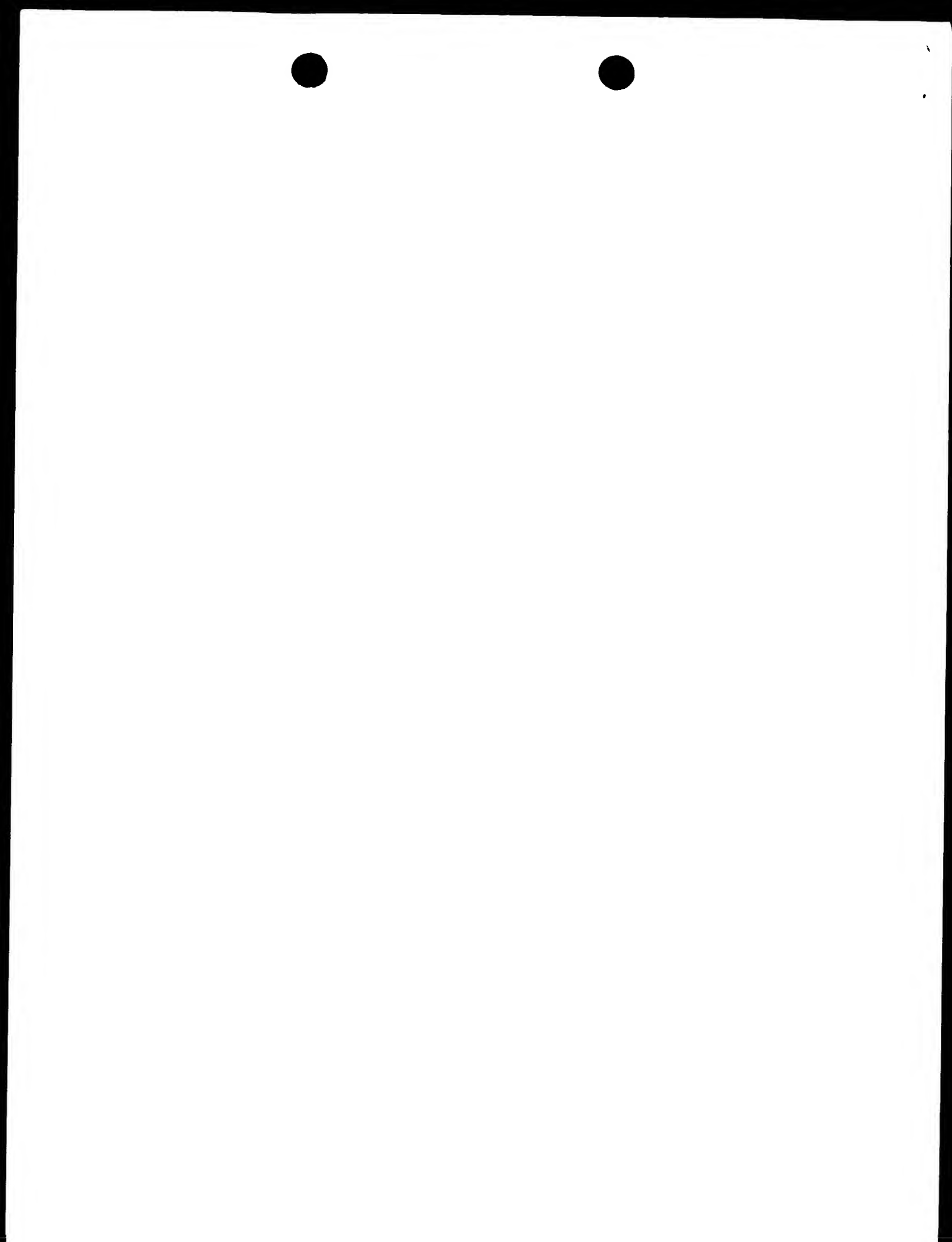
V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt



Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: EP-A-0 578 083 (MERCK PATENT GMBH) 12. Januar 1994

D2: DE 44 15 310 A (MERCK PATENT GMBH) 2. November 1995 in der Anmeldung erwähnt

D3: DE 43 10 643 A (MERCK PATENT GMBH) 6. Oktober 1994

D4: DATABASE WPI Section Ch, Week 9606 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 96-055984 XP002091715 -& JP 07 316193 A (ASAHI GLASS CO LTD) , 5. Dezember 1995

2. Die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verbindungen zeigen lediglich geringe strukturelle Nähe zu den in den Dokumenten D1 bis D4 erwähnten Verbindungen. Unterschiede in den einzelnen Verbindungen zeigen sich über die gesamte Struktur verteilt. Eine naheliegende Ableitung der beanspruchten Verbindungen aus denen in D1 bis D4 beschrieben ist daher keinesfalls möglich. Die Erfordernisse der Artikel 33(2) und 33(3) scheinen somit erfüllt zu sein.
3. Die beanspruchten Verbindungen werden als Integrin-Inhibitoren und somit als Metastasehemmer beschrieben. Desweiteren haben sie bestimmte antimikrobiell wirkende Eigenschaften. Die Erfordernisse des Artikels 33(4) scheint somit auch erfüllt zu sein.
4. Ansprüche 8 und 10 umfassen unter anderem auch Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, welche von der internationalen vorläufigen Prüfung ausgeschlossen sind (Regel 67.1 iv) PCT.

Es wurde jedoch eine internationale vorläufigen Prüfung bezüglich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit der in den erwähnten Ansprüchen genannten Aktivität der beanspruchten Verbindungen/Zubereitungen durchgeführt.



Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 8 und 10 gewerblich anwendbar sind, enthält der PCT keine eindeutigen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9736772ve/rs	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/05161	International filing date (<i>day month year</i>) 14 August 1998 (14.08.1998)	Priority date (<i>day month year</i>) 23 August 1997 (23.08.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 5/023		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I	<input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II	<input type="checkbox"/> Priority
III	<input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	<input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V	<input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
VI	<input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII	<input type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII	<input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 February 1999 (24.02.1999)	Date of completion of this report 18 June 1999 (18.06.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/05161

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*)

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-28, as originally filed.

pages _____, filed with the demand.

pages _____, filed with the letter of _____

pages _____, filed with the letter of _____

☒ the claims, Nos. 1-10, as originally filed.

Nos. _____, as amended under Article 19.

Nos. _____, filed with the demand.

Nos. _____, filed with the letter of _____

Nos. _____, filed with the letter of _____

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed.

sheets/fig _____, filed with the demand.

sheets/fig _____, filed with the letter of _____

sheets/fig _____, filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/05161

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.	Statement			
	Novelty (N)	Claims	1-10	YES
		Claims		NO
	Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
		Claims		NO
	Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
		Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 578 083 (MERCK PATENT GMBH) January 12, 1994,
D2: DE 44 15 310 A (MERCK PATENT GMBH) November 2, 1995, cited in the application,
D3: DE 43 10 643 A (MERCK PATENT GMBH) October 6, 1994,
D4: DATABASE WPI Section Ch., Week 9606 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 96-055984 XP002091715 & JP 07 316193 A (ASAHI GLASS CO. LTD.), December 5, 1995.

2. The compounds claimed in the present application show only a slight structural similarity to those cited in documents D1 to D4. The differences in the individual compounds appear to involve the whole structure. Therefore, it is impossible to derive the claimed compounds from those described in documents D1 to D4 in an obvious manner. Consequently, the requirements of PCT Article 33(2) and (3) appear to have been met.

3. The claimed compounds are described for use as



integrin inhibitors, and thus as metastase inhibitors. Moreover, these compounds have definite antimicrobial properties. Consequently, the requirements of PCT Article 33(4) also appear to have been met.

4. Claims 8 and 10 also comprise, among other things, processes for treating the human or animal body, which are excluded from international preliminary examination (PCT Rule 67.1(iv)).

However, an international preliminary examination has been carried out with regard to the novelty and inventive step of the activity of the claimed compounds/preparations cited in the mentioned claims.

The PCT does not contain any clear criteria to assess the question whether the subjects of the present Claims 8 and 10 are industrially applicable. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for instance, does not recognise the subject matter of claims relating to the medical use of a compound as industrially applicable; however, claims are allowed which relate to a known compound for first-time medical use and the use of this compound for preparing a drug for a new medical use.



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9736772ve/rs	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/05161	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14/08/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/08/1997
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.
 - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
 - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde.
 - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
 - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
 - ☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.

CYCLOPEPTIDDERIVATE ALS ADHÄSIONSINHIBITOREN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr. _____	<input type="checkbox"/> wie vom Anmelder vorgeschlagen	<input checked="" type="checkbox"/> keine der Abb.
	<input type="checkbox"/> weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.	
	<input type="checkbox"/> weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.	



Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 8 und 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs.☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07K5/023 A61K38/05 A61K38/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ¹	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 578 083 A (MERCK PATENT GMBH) 12. Januar 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche; Beispiele ---	1,6-10
A	DE 44 15 310 A (MERCK PATENT GMBH) 2. November 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche; Beispiele ---	1,6-10
A	DE 43 10 643 A (MERCK PATENT GMBH) 6. Oktober 1994 siehe Ansprüche; Beispiele ---	1,6-10
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie¹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 1999

Abschließungsdatum des internationalen Recherchenberichts

12/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9606 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 96-055984 XP002091715 -& JP 07 316193 A (ASAHI GLASS CO LTD) , 5. Dezember 1995 siehe Zusammenfassung -----</p>	1,6-10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

P/EP 98/05161

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0578083	A	12-01-1994	AU 1268797 A	20-03-1997
			AU 4179693 A	13-01-1994
			CA 2099541 A	07-01-1994
			CN 1084408 A	30-03-1994
			CZ 9301315 A	16-02-1994
			HU 66348 A, B	28-11-1994
			JP 6293659 A	21-10-1994
			MX 9304035 A	29-04-1994
			NO 932439 A	07-01-1994
			PL 299559 A	21-03-1994
			SK 70693 A	02-02-1994
			ZA 9304819 A	20-01-1994
DE 4415310	A	02-11-1995	AU 697614 B	15-10-1998
			AU 1772495 A	09-11-1995
			CA 2148194 A	31-10-1995
			CN 1116628 A	14-02-1996
			CZ 9501073 A	15-11-1995
			EP 0683173 A	22-11-1995
			HU 75057 A	28-03-1997
			JP 7304795 A	21-11-1995
			NO 951645 A	31-10-1995
			PL 308420 A	13-11-1995
			SK 55895 A	06-12-1995
			US 5693612 A	02-12-1997
			ZA 9503467 A	17-01-1996
DE 4310643	A	06-10-1994	AU 684489 B	18-12-1997
			AU 5918594 A	06-10-1994
			CA 2120303 A	02-10-1994
			CN 1099760 A	08-03-1995
			CZ 9400704 A	18-01-1995
			EP 0632053 A	04-01-1995
			HU 69726 A	28-09-1995
			JP 6329698 A	29-11-1994
			NO 941152 A	03-10-1994
			SK 38394 A	08-02-1995
			US 5849692 A	15-12-1998



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal I Application No

PCT/EP 98/05161

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K5/023 A61K38/05 A61K38/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 578 083 A (MERCK PATENT GMBH) 12 January 1994 cited in the application see claims; examples ---	1,6-10
A	DE 44 15 310 A (MERCK PATENT GMBH) 2 November 1995 cited in the application see claims; examples ---	1,6-10
A	DE 43 10 643 A (MERCK PATENT GMBH) 6 October 1994 see claims; examples ---	1,6-10
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 1999

Date of mailing of the international search report

12/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati Application No

PCT/EP 98/05161

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p> DATABASE WPI Section Ch, Week 9606 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 96-055984 XP002091715 -& JP 07 316193 A (ASAHI GLASS CO LTD) , 5 December 1995 see abstract ----- </p>	1,6-10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05161

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although Claims 8 and 10 relate to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

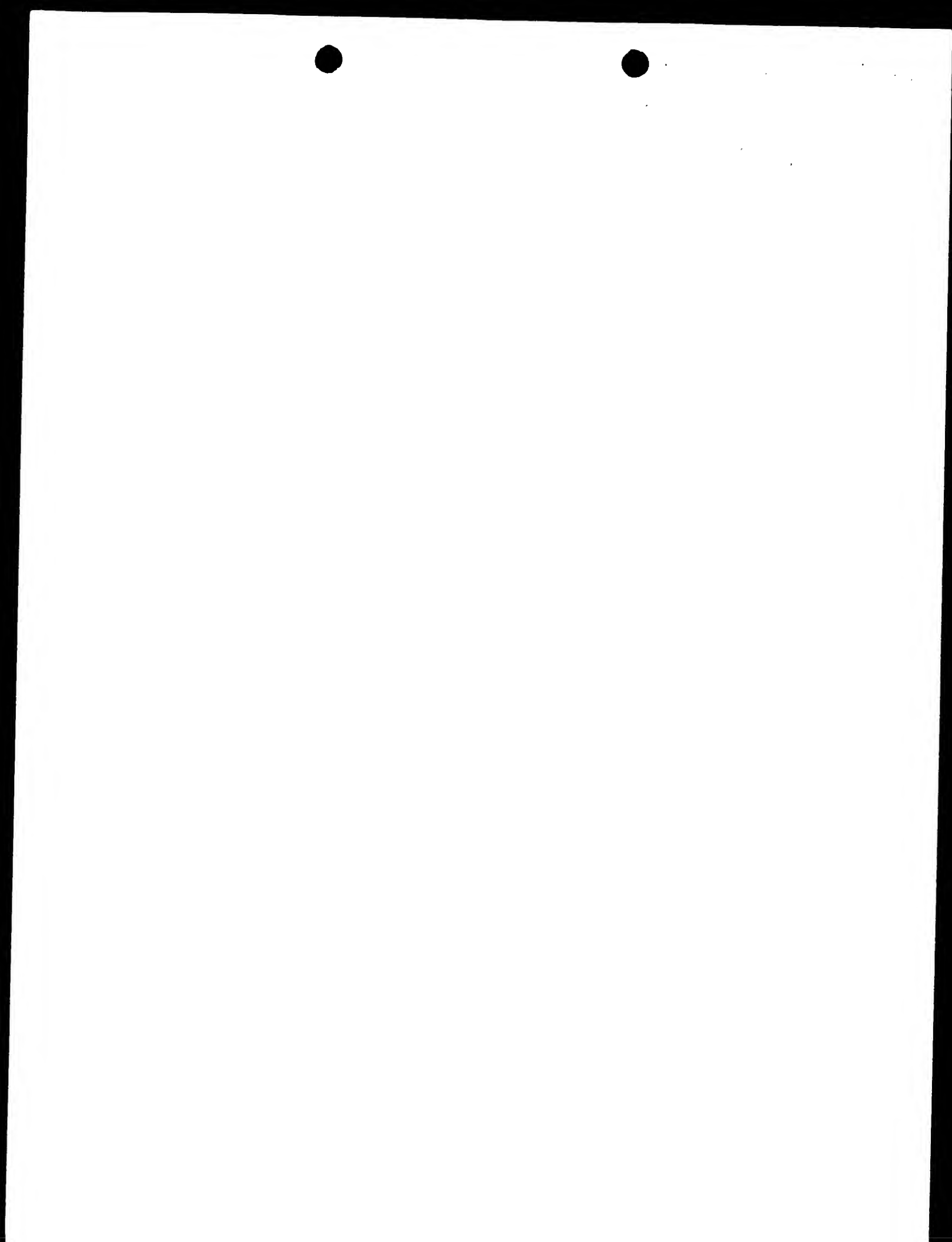
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



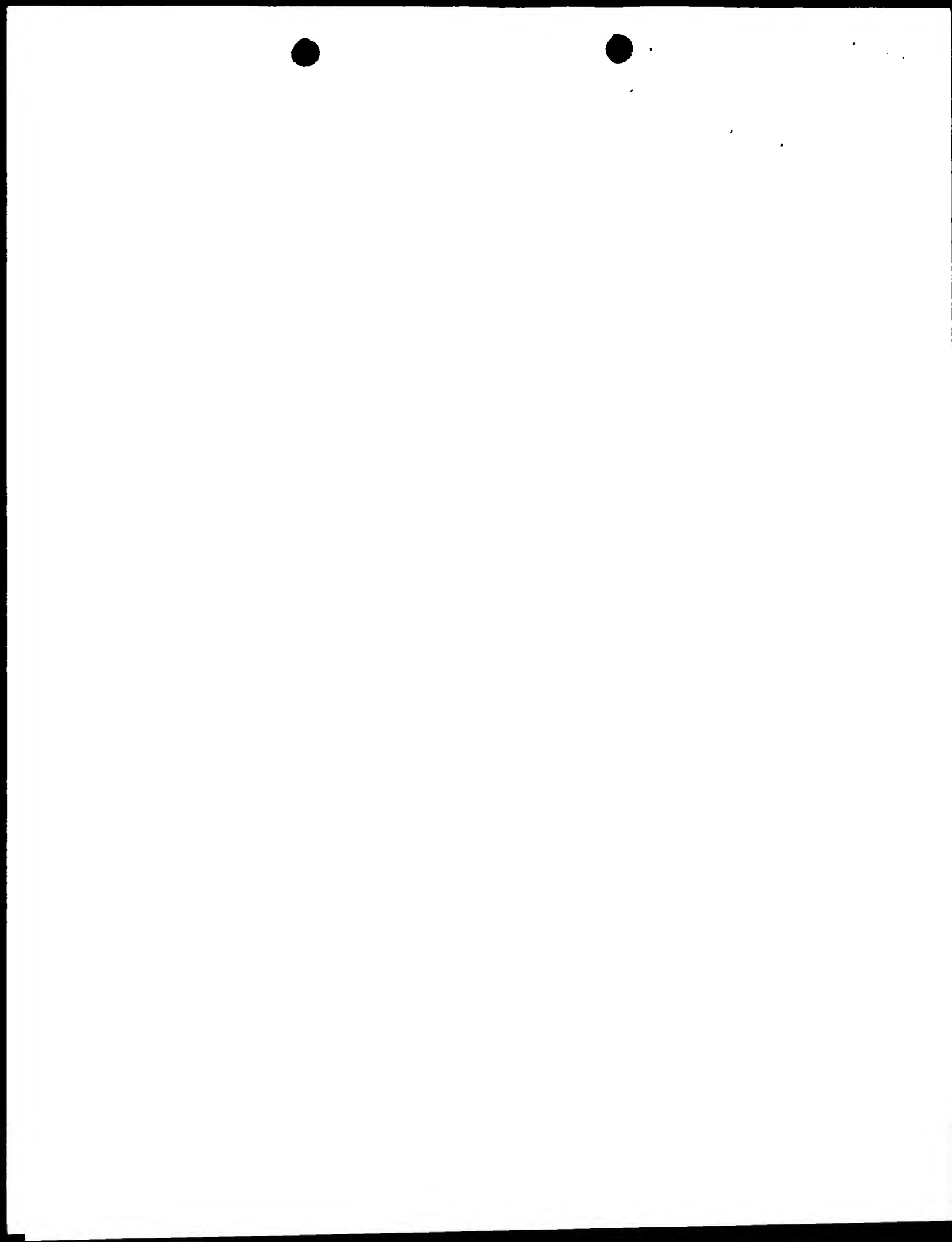
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal I Application No

PCT/EP 98/05161

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0578083	A	12-01-1994	AU 1268797 A	20-03-1997
			AU 4179693 A	13-01-1994
			CA 2099541 A	07-01-1994
			CN 1084408 A	30-03-1994
			CZ 9301315 A	16-02-1994
			HU 66348 A,B	28-11-1994
			JP 6293659 A	21-10-1994
			MX 9304035 A	29-04-1994
			NO 932439 A	07-01-1994
			PL 299559 A	21-03-1994
			SK 70693 A	02-02-1994
			ZA 9304819 A	20-01-1994
DE 4415310	A	02-11-1995	AU 697614 B	15-10-1998
			AU 1772495 A	09-11-1995
			CA 2148194 A	31-10-1995
			CN 1116628 A	14-02-1996
			CZ 9501073 A	15-11-1995
			EP 0683173 A	22-11-1995
			HU 75057 A	28-03-1997
			JP 7304795 A	21-11-1995
			NO 951645 A	31-10-1995
			PL 308420 A	13-11-1995
			SK 55895 A	06-12-1995
			US 5693612 A	02-12-1997
			ZA 9503467 A	17-01-1996
DE 4310643	A	06-10-1994	AU 684489 B	18-12-1997
			AU 5918594 A	06-10-1994
			CA 2120303 A	02-10-1994
			CN 1099760 A	08-03-1995
			CZ 9400704 A	18-01-1995
			EP 0632053 A	04-01-1995
			HU 69726 A	28-09-1995
			JP 6329698 A	29-11-1994
			NO 941152 A	03-10-1994
			SK 38394 A	08-02-1995
			US 5849692 A	15-12-1998



(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 683 173 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG(21) Anmeldenummer: **95106259.5**(51) Int. Cl.⁶: **C07K 7/52, C07K 14/75,
C07K 5/10, A61K 38/08**(22) Anmeldetag: **26.04.95**(30) Priorität: **30.04.94 DE 4415310**(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
22.11.95 Patentblatt 95/47(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**(71) Anmelder: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt (DE)(72) Erfinder: **Jonczyk, Alfred, Dr.**
Schepp-Allee 57
D-64295 Darmstadt (DE)
Erfinder: **Hölzemann, Günther, Dr.**
Weedring 7
D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE)
Erfinder: **Goodman, Simon, Dr.**
Mozartweg 8
D-64287 Darmstadt (DE)
Erfinder: **Kessler, Horst, Prof.**
Friedrich-Stolze-Strasse 53
D-65824 Schwalbach/Ts. (DE)
Erfinder: **Haubner, Roland**
Lichtenbergstrasse 4
D-85748 Garching (DE)
Erfinder: **Wermuth, Jochen**
Lichtenbergstrasse 4
D-85748 Garching (DE)(54) **Cyclische Adhäsioninhibitoren.**

(57) Die Erfindung betrifft neue Cyclopeptide der Formel I

Cyclo-(Arg-A-Asp-R¹-R²) I,

worin

A, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Salze.

Diese Verbindungen wirken als Integrin-Inhibitoren und können insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, der Knochen und in der Tumorthherapie sowie als antimikrobielle und antivirale Wirkstoffe verwendet werden.

EP 0 683 173 A1



Die Erfindung betrifft neue Cyclopeptide der Formel I

Cyclo-(Arg-A-Asp-R¹-R²) I,

5 worin

A Gly oder Ala,

R¹ einen 2-Carboxy-8-amino-4-thiapiperolidin-9-on- (Btd), o-Aminomethyl-o'-carboxybiphenyl- (Biph),
2-Aminomethyl-5-carboxymethylthiophen- (Act), 6-Aminohexansäure-Rest (Aha) oder einen 2-(1,7-Diazaspiro[4.4]-nonan-7-yl)-4-methylpentansäure ((S,S)spiro-Pro-Leu) oder 2-(3-Amino-1-pyrrolid-
10 2-onyl)-4-methyl-pentansäure-Rest ((S)Gly[ANC-2]-Leu oder (R)Gly[ANC-2]-Leu) bedeutet, wobei
die Reste jeweils über Peptidbindungen gebunden sind,

und

R² fehlt, oder aber Val
bedeuten,

15 sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus Pharmazie 40 (8), 532-5(1985) bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden,
insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sehr wertvolle Eigenschaften
20 besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der β_3
- oder β_5 -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im
Fall der Integrine $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ und $\alpha_{IIb}\beta_3$. Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode
nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990) beschrieben
wird. Zusätzlich treten antiinflammatorische Effekte auf. Alle diese Wirkungen können mit Hilfe von
25 literaturbekannten Methoden nachgewiesen werden.

Die Verbindungen können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt
werden, insbesondere zur Prophylaxe und zur Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombose,
Herzinfarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen
Erkrankungen, insbesondere Osteoporose, bei Angiogenese und Restenose nach Angioplastie. Ferner
30 können die Verbindungen zur Verbesserung der Wundheilung eingesetzt werden.

Die Verbindungen eignen sich zudem als antimikrobielle und antivirale Wirkstoffe, die Infektionen, wie
sie beispielsweise durch Bakterien, Pilze, Hefen oder Viren ausgelöst werden können, verhindern. Die
Substanzen können daher vorzugsweise als begleitende antimikrobielle Wirkstoffe gegeben werden, wenn
Eingriffe an Organismen erfolgen, bei denen körperfremde Stoffe, wie z.B. Biomaterialien, Implantate,
35 Katheter oder Herzschrittmacher o.ä., eingesetzt werden. Sie wirken daher auch als Antiseptika.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste
folgender Aminosäuren:

	Act	2-Aminomethylthiophen-5-essigsäure
	Aha	6-Aminohexansäure
40	Ala	Alanin
	Asn	Asparagin
	Asp	Asparaginsäure
	Asp(OR)	Asparaginsäure(β -ester)
	Arg	Arginin
45	Biph	o-Aminomethyl-biphenyl-o'-carbonsäure
	Btd	8-Amino-4-thiapiperolidin-9-on-2-carbonsäure
	Cys	Cystein
	Gln	Glutamin
	Glu	Glutaminsäure
50	Gly	Glycin
	Gly[ANC-2]-Leu	2-(3-Amino-1-pyrrolid-2-onyl)-4-methyl-pentansäure
	His	Histidin
	Ile	Isoleucin
	Leu	Leucin
55	Lys	Lysin
	Met	Methionin
	Nle	Norleucin
	Om	Ornithin



	Phe	Phenylalanin
	Pro	Prolin
	spiro-Pro-Leu	2-(1,7-Diazaspiro[4,4]-nonan-7-yl)-4-methyl-pentansäure
	Ser	Serin
5	Thr	Threonin
	Trp	Tryptophan
	Tyr	Tyrosin
	Val	Valin.

Ferner bedeuten nachstehend:

10	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
	CBZ	Benzyloxycarbonyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid
	EDCI	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydro-chlorid
15	Et	Ethyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	Me	Methyl
	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
20	OBu	tert.-Butoxy
	OMe	Methoxy
	OEt	Ethoxy
	POA	Phenoxyacetyl
	TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat
25	TFA	Trifluoressigsäure.

Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z.B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z.B. die DL-Formen) eingeschlossen. Ferner können die Aminosäuren, z.B. als Bestandteil von Verbindungen der Formel I, mit entsprechenden an sich bekannten Schutzgruppen versehen sein.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt oder daß man ein Peptid der Formel II

35 H-Z-OH II

worin

Z -Arg-A-Asp-R¹-R²-
A-Asp-R¹-R²-Arg-
40 -Asp-R¹-R²-Arg-A
-R¹-R²-Arg-A-Asp- oder
-R²-Arg-A-Asp-R¹- bedeutet,

oder ein reaktionsfähiges Derivat eines solchen Peptids mit einem cyclisierenden Mittel behandelt und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure
45 oder Base in eines ihrer Salze überführt.

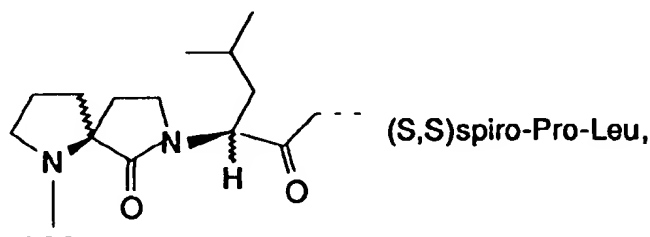
Vor- und nachstehend haben die Reste A, R¹, R² und Z die bei den Formeln I und II angegebenen Bedeutungen sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Der Rest (S,S)spiro-Pro-Leu steht für einen 2-(1,7-Diazaspiro[4,4]-6-oxo-nonan-7-yl)-4-methyl-pentan-säurerest und besitzt die folgende Struktur:

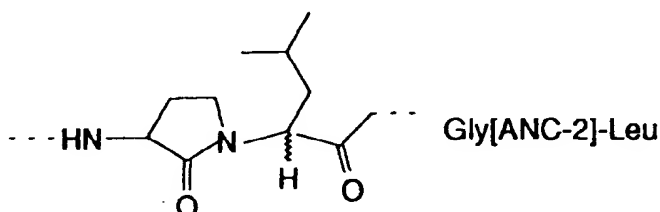
50

55





10 während der Rest (S)Gly[ANC-2]-Leu bzw. (R)Gly[ANC-2]-Leu für einen 3(S)- oder 3(R)- 2-(3-Amino-1-pyrrolid-2-onyl)-4-methyl-pentansäurerest



steht.

25 Biph bedeutet einen o-Aminomethylbiphenyl-o'-carbonsäurerest, wobei Biph 1 und Biph 2 für mögliche Atropisomere stehen.

Für den Rest R¹ sind ebenso wie für den Rest R² alle zuvor gegebenen Definitionen gleich bevorzugt. Die Erfindung betrifft also gleichermaßen cyclische Penta- und Tetrapeptide.

A ist vorzugsweise Gly, kann jedoch auch für Ala, insbesondere für DAla stehen.

30 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35 Der Peptidbaustein Gly[ANC-2]-Leu in der (R)- und (S)-Form ist nach der Methode von R.M.Freidinger et al., beschrieben in J. Org. Chem. 47, 104 (1982) herstellbar. Der Baustein spiro-Pro-Leu kann beispielsweise in Analogie zu der Methode von P. Ward et al., J. Med. Chem. 33, 1848 ff. (1990) hergestellt werden, während eine Synthese von Btd nach U. Nagai et al., Tetrahedron 49, 3577-3592 (1993) möglich ist.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

40 Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse, in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH₂-Gruppe eine NHR'-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine R''O-phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

50 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht 55 entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Alkoxyalkyl- oder Alkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden



jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aralkoxy-carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloryalkanoyl wie POA; Alkoxy-carbonyl wie Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, BOC, 2-Iodethoxy-carbonyl; Aralkyloxy-carbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, FMOC, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernt werden können, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Alkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen ins Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z.B. Asp (OBut)).

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden der Aminosäure- und Peptidsynthese hergestellt werden, wie sie z. B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z. B. auch nach der Festphasenmethode nach Merrifield (B.F. Gysin u. R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 94, 3102ff. (1972)). Besonders vorteilhaft ist die Synthese nach der FMOC-Strategie im Flußreaktor, beschrieben von A. Jonczyk und J. Meienhofer in Peptides, Proc. 8th Am. Pept. Symp. 73-77 (1983) (Eds. V.J. Hruby u. D.H. Rich), Pierce Co. Rockford.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50 °, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30 ° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-30 ° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50%igen Lösung von sekundären Aminen, wie Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30 °.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100 ° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30 ° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10%igem Pd-C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von H₂) an Pd-C in Methanol/DMF bei 20-30 °.

Verbindungen der Formel I können auch durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel II unter den Bedingungen einer Peptidsynthese erhalten werden. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z. B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodii-mids wie DCCl oder EDCl, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, oder in Gemischen dieser



Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°. Um die intramolekulare Cyclisierung vor der intermolekularen Peptid-Bindung zu fördern, ist es zweckmäßig, in verdünnten Lösungen zu arbeiten (Verdünnungsprinzip).

Anstelle von II können auch geeignete reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z.B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Aminosäurederivate II können z.B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z. B. durch Zusatz von HOBT oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind in der Regel neu. Sie können nach bekannten Methoden, z. B. den oben angegebenen Methoden der Peptidsynthese und der Abspaltung von Schutzgruppen, hergestellt werden.

In der Regel synthetisiert man zunächst geschützte Pentapeptidester der Formel R'-Z-OR'', z. B. BOC-Z-OMe oder BOC-Z-OEt, die zunächst zu Säuren der Formel R'-Z-OH, z. B. BOC-Z-OH verseift werden; aus diesen wird die Schutzgruppe R' abgespalten, wodurch man die freien Peptide der Formel H-Z-OH (II) erhält.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z.B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropylammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Triethanolammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z.B. Salze mit N-Methyl-D-glucamin oder mit Arginin oder Lysin.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale oder rektale), parenterale (z.B. intravenöse Injektion) oder lokale (z.B. topische, dermale, ophthalmische oder nasale) Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser oder wässrige isotonische Kochsalzlösung, niedere Alkohole, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Zur topischen Anwendung eignen sich z.B. Lösungen, die in Form von Augentropfen verwendet werden können, ferner z. B. Suspensionen, Emulsionen, Cremes, Salben oder Komprimat. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z.B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die Injektionen können dabei als Bolus oder als kontinuierliche Infusion (z.B. intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subcutan oder intrathecal) gegeben werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisie-



rungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die erfindungsgemäßen Substanzen können in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Ferner können die neuen Verbindungen der Formel I als Integrinliganden zur Herstellung von Säulen für die Affinitätschromatographie zur Reindarstellung von Integrinen verwendet werden.

Der Ligand, d.h. ein Peptidderivat der Formel I, wird dabei über Ankerfunktionen an einen polymeren Träger kovalent gekuppelt.

Als polymere Trägermaterialien eignen sich die an sich in der Peptidchemie bekannten polymeren, festen Phasen mit vorzugsweise hydrophilen Eigenschaften, beispielsweise quervernetzte Polyzucker, wie Zellulose, Sepharose oder Sephadex®. Acrylamide, Polymer auf Polyethylenglykolbasis oder Tentakelpoly- mere®.

Als Ankerfunktionen, die mit den polymeren Trägern verknüpft sind, eignen sich vorzugsweise lineare Alkylketten mit 2-12 C-Atomen, die mit einem Ende direkt an das Polymer gebunden sind und am anderen Ende eine funktionelle Gruppe, wie z.B. Hydroxy, Amino, Mercapto, Maleinimido oder -COOH aufweisen und dazu geeignet sind, mit einer funktionellen Seitenkette des jeweiligen Peptids verknüpft zu werden.

Dabei ist es möglich, daß das Peptid direkt oder ebenfalls über eine zweite Ankerfunktion mit dem Anker des Polymers verbunden ist.

Darüber hinaus können bestimmte Aminosäurereste, die Bestandteil der Peptide der Formel I sind, in ihren Seitenketten derart modifiziert werden, so daß sie zur Verankerung über z.B. NH_2 , SH -, OH -, NH_2 - oder COOH -Gruppen mit dem Anker des Polymers zur Verfügung stehen.

Beispiele für Aminosäurereste, deren Seitenkette direkt als Ankerfunktion dienen kann, sind z.B. Arg oder Asp.

Beispiele für Anker, die über freie NH_2 -Gruppen gebunden werden können, sind Reste wie z.B. $-\text{CO}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{SH}$ oder $-\text{CO}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{COOH}$ mit $n = 2-12$, wobei die Länge der Alkylkette nicht kritisch ist und diese gegebenenfalls auch z.B. durch entsprechende Aryl- oder Alkylarylreste ersetzt werden kann.

C-terminale Anker, die an freie Säuregruppierungen geknüpft werden können, sind beispielsweise $-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{SH}$, $-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{SH}$, $-\text{NH}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{OH}$, $-\text{NH}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{NH}_2$ oder $-\text{NH}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{COOH}$, wobei für n sowie die Alkylkette das bereits im vorhergehenden Abschnitt Gesagte gilt.

Die Herstellung der Materialien für die Affinitätschromatographie zur Integrinreinigung erfolgt unter Bedingungen wie sie für die Kondensation von Aminosäuren üblich und an sich bekannt sind und bereits im Abschnitt zur Herstellung der Verbindungen der Formel I geschildert wurden.

Im Falle der thiolhaltigen Anker bieten sich Additionsreaktionen, wie die Michael-Addition an Maleinimid-derivaten oder die Disulfidbildung mit einem polymergebundenen Thiol, an.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, neutralisiert, extrahiert mit Ether oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation. RT = Retentionszeit (Minuten) bei HPLC an System A: Lichrosorb® RP select B (250 x 4; 5 μm) oder System B: LiChrosorb® RP 18(250 x 4; 5 μm); Laufmittel (System A): 0,3 % TFA in Wasser; Isopropanolgradient von 0-80 Vol%; 50 Min. bei 1 ml/Min. Fluß und Detektion bei 215 nm. Laufmittel (System B): Eluent A: 0,1 % TFA in Wasser; Eluent B 0,1 % TFA in Acetonitril/Wasser (9:1); Gradient 20-90 % B; 50 Min bei 1 ml/Min. M^+ = Molekular-Peak im Massenspektrum, erhalten nach der "Fast Atom Bombardment"-Methode (FAB), wobei das angegebene Molekulargewicht um eine Masseneinheit im Vergleich zum berechneten Wert erhöht ist.

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

Beispiel 1

Eine Lösung von 0,4 g H-Arg(Mtr)-Gly-Asp-Btd-ONa [z.B. erhältlich aus Fmoc-Arg(Mtr)-Gly-Asp-Btd-O-Wang, wobei -O-Wang den bei den modifizierten Merrifield-Techniken verwendete Rest eines 4-Oxymethyl-phenoxymethyl-polystyrolharzes bedeutet, durch Abspaltung der Fmoc-Gruppe mit Piperidin/DMF und Abspaltung des Harzes mit TFA/CH₂Cl₂ (1:1)] in 15 ml DMF wird mit 85 ml Dichlormethan verdünnt und mit 50 mg NaHCO₃ versetzt. Nach Kühlung in einer Trockeneis/Aceton-Mischung werden 40 µl Diphenylphosphorylazid zugegeben. Nach 16 Stunden Stehen bei Raumtemperatur engt man die Lösung ein. Das Konzentrat wird gefiltriert (Sephadex G10-Säule in Isopropanol/Wasser 8:2) und dann wie üblich mittels HPLC gereinigt. Man erhält Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Btd).

Analog erhält man durch Cyclisierung der entsprechenden linearen Peptide:

- Cyclo(Arg(Mtr)-Gly-Asp-(S)Gly[ANC-2]-Leu);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-(R)Gly[ANC-2]Leu);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-(S,S)spiroPro-Leu);
- 15 Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Biph1);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Biph2);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Act);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Btd-Val);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-Asp-Btd-Val);
- 20 Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Aha);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-AspBtd);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-Asp-(S)Gly[ANC-2]-Leu);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-Asp-(R)Gly[ANC-2]-Leu);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-Asp-(S,S)spiroPro-Leu);
- 25 Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-Asp-Biph1);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-Asp-Biph2);
- Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-Asp-Act).

Beispiel 2

30 Eine Lösung von 0,28 g Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Btd) [erhältlich durch Cyclisierung gemäß Bsp. 1] in 8,4 ml TFA, 1,7 ml Dichlormethan und 0,9 ml Thiophenol wird 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, anschließend eingengt und nach Verdünnen mit Wasser gefriergetrocknet. Gelfiltration an Sephadex G 10 (Essigsäure/Wasser 1:1) und anschließende Reinigung durch präparative HPLC unter den angegebenen Bedingungen liefern Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd); RT = 13,2; M⁺ 527.

Analog erhält man:

- aus Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-(S)Gly[ANC-2]-Leu):
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-(S)Gly[ANC-2]-Leu); RT = 4,8; M⁺ 525;
- aus Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-(R)Gly[ANC-2]-Leu):
- 40 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-(R)Gly[ANC-2]-Leu); RT = 6,3; M⁺ 525;
- aus Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-(S,S)spiroPro-Leu):
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-(S,S)spiroPro-Leu); RT = 14,6; M⁺ 565;
- aus Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Biph1):
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Biph1); RT = 20,7; M⁺ 538;
- 45 aus Cyclo-(Arg(Mtr)Gly-Asp-Biph2):
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Biph2); RT = 20,8; M⁺ 538;
- aus Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Act):
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Act), RT = 14,3; M⁺ 547;
- aus Cyclo-(Arg(Mt)-Gly-Asp-Btd-Val):
- 50 Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd-Val);
- aus Cyclo-(Arg(Mtr)-DAla-Asp-Btd-Val):
- Cyclo-(Arg-DAla-AspBtd-Val);
- aus Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp-Aha):
- Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Aha).

55



Beispiel 3

80 mg Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd) werden fünf bis sechsmal in 0,01 m HCl gelöst und nach jedem Lösevorgang gefriergetrocknet. Anschließende Reinigung durch HPLC liefert Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd) × HCl.

Analog erhält man

- aus Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Aha):
Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Aha) × HCl;
- aus Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd-Val):
Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd-Val) × HCl;
- aus Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd-Val):
Cyclo-(Arg-DAla-Asp-Btd-Val) × HCl;
- aus Cyclo-(Arg-DAla-Asp-Btd-Val) durch Behandlung mit Essigsäure:
Cyclo-(Arg-DAla-Asp-Btd-Val) × H₃C-COOH;
- aus Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Aha) durch Behandlung mit 0,01 N Salpetersäure:
Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Aha) × HNO₃.

Beispiel 4

Zur Herstellung von Affinitätsphasen suspendiert man 0,9 g Cl-(CH₂)₃-CO-NH-(CH₂)₃-Polymer [erhältlich durch Kondensation Cl-(CH₂)₃-COOH mit H₂N-(CH₂)₃-Polymer] in 10 ml 0,1 M Natriumphosphatpuffer bei pH 7 und fügt bei 4° 1 Äquivalent Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(ONa)-Btd hinzu. Man rührt 4 Stunden bei gleichzeitiger Erwärmung der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur, filtriert den festen Rückstand ab und wäscht zweimal mit je 10 ml Pufferlösung (pH 7) und anschließend dreimal mit je 10 ml Wasser. Man erhält Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(O(CH₂)₃-CONH-(CH₂)₃-Polymer)-Btd).

Beispiel 5

Analog Beispiel 2 erhält man durch Abspaltung der Mtr-Gruppe ausgehend von Cyclo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(O-(CH₂)₃-CONH-(CH₂)₃-Polymer)-Btd) das Cyclo-(Arg-Gly-Asp(O-(CH₂)₃-CONH-(CH₂)₃-Polymer)-Btd).

Beispiel 6

Analog Beispiel 4 erhält man durch Kondensation von Polymer-O(CH₂)₃-NH₂ [im Handel erhältlich] und Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Biph1) die folgende polymere Phase: Cyclo-(Arg-Gly-Asp-(NH-(CH₂)₃-O-Polymer)-Biph1)

Analog erhält man durch Kondensation von Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd-Val) mit H₂N(CH₂)₃-O-Polymer:
Cyclo-(Arg-Gly-Asp(NH-(CH₂)₃-O-Polymer)-Btd-Val).

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Cyclopeptids der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g Wirkstoff der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g Wirkstoff der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ × 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ × 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen



verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

5 Man mischt 500 mg Wirkstoff der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

10 Ein Gemisch von 100 g eines Cyclopeptids der Formel I, 1 kg Lactose, 600 g mikrokristalliner Cellulose, 600 g Maisstärke, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 80 g Talk und 10 g Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, so daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

15 Man preßt Tabletten wie in Beispiel E angegeben und überzieht sie anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Maisstärke, Talk, Tragant und Farbstoff.

Beispiel G: Kapseln

20 In üblicher Weise werden Hartgelatine kapseln mit einem Wirkstoff der Formel I gefüllt, so daß jede Kapsel 5 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel H: Inhalationsspray

25 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

35

40

45

50

55



SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Merck Patent GmbH
- (B) STRASSE: Frankfurter Strasse 250
- (C) ORT: Darmstadt
- (E) LAND: Germany
- (F) POSTLEITZAHL: 64271
- (G) TELEFON: 0049/6151 72 76 69
- (H) TELEFAX: 0049/6151 72 76 69

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Cyclopeptide

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 8

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRAEGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LAENGE: 4 Aminosaeuren
- (B) ART: Aminosaeure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: ringfoermig

(ii) ART DES MOLEKUELS: Peptid

(iii) HYPOTHETISCH: JA

(iv) ANTISENSE: NEIN

(v) ART DES FRAGMENTS: N-Terminus

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
- (B) LAGE: 4
- (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "(S)-Gly[ANC-2]-Leu"
/note= "(S)Gly-[ANC-2]-Leu =
2-(3-Amino-1-pyrrolid-2-onyl)-4-methylpentansaeure"

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
- (B) LAGE: 1
- (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "Arg(Mtr)"

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

Arg Gly Asp Xaa
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LAENGE: 4 Aminosaeuren
- (B) ART: Aminosaeure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: ringfoermig

(ii) ART DES MOLEKUELS: Peptid

(iii) HYPOTHETISCH: JA

(iv) ANTISENSE: NEIN

(v) ART DES FRAGMENTS: N-Terminus

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
- (B) LAGE: 4
- (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "(R)Gly[ANC-2]-Leu"
/note= "(R)Gly[ANC-2]-Leu =
(R)-2-(3-Amino-1-pyrrolid-2-onyl)-4-methyl-pentansaeure"

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
- (B) LAGE: 1
- (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "Arg(Mtr)"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Arg Gly Asp Xaa
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LAENGE: 4 Aminosaeuren
- (B) ART: Aminosaeure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: ringfoermig

(ii) ART DES MOLEKUELS: Peptid

(iii) HYPOTHETISCH: JA

(iv) ANTISENSE: NEIN

(v) ART DES FRAGMENTS: N-Terminus



(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
- (B) LAGE:4
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "(S,S)-spiro-Pro-Leu"
/note= "(S,S)-spiro-Pro-Leu =
(S,S)-2-(1,7-Diazaspiro[4,4]-nonan-7-yl)-4-methyl-
pentansaeure"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

Arg Gly Asp Xaa
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 5 Aminosaeuren
- (B) ART: Aminosaeure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: ringfoermig

(ii) ART DES MOLEKUELS: Peptid

(iii) HYPOTHETISCH: JA

(iv) ANTISENSE: NEIN

(v) ART DES FRAGMENTS: N-Terminus

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
- (B) LAGE:4
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Btd"
/note= "Btd = 8-Amino-4-thiapiperolidin-9-on-2-
carbonsaeure"

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
- (B) LAGE:1
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Arg(Mtr)"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Arg Gly Asp Xaa Val
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LAENGE: 4 Aminosaeuren
- (B) ART: Aminosaeure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: ringfoermig

(ii) ART DES MOLEKUELS: Peptid



(iii) HYPOTHETISCH: JA

(iv) ANTISENSE: NEIN

5 (v) ART DES FRAGMENTS: N-Terminus

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site

(B) LAGE: 4

10 (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "(S)-Gly[ANC-2]-Leu"
/note= "(S)Gly-[ANC-2]-Leu =
2-(3-Amino-1-pyrrolid-2-onyl)-4-methylpentansaeure"

15 (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

Arg Gly Asp Xaa
1

20 (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LAENGE: 4 Aminosaeuren

(B) ART: Aminosaeure

25 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: ringfoermig

(ii) ART DES MOLEKUELS: Peptid

(iii) HYPOTHETISCH: JA

30 (iv) ANTISENSE: NEIN

(v) ART DES FRAGMENTS: N-Terminus

35 (ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site

(B) LAGE: 4

(D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "(R)Gly[ANC-2]-Leu"

40 /note= "(R)Gly[ANC-2]-Leu =
(R)-2-(3-Amino-1-pyrrolid-2-onyl)-4-methyl-pentansaeure"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

Arg Gly Asp Xaa
1

45 (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LAENGE: 4 Aminosaeuren

50 (B) ART: Aminosaeure

(C) STRANGFORM: Einzelstrang

(D) TOPOLOGIE: ringfoermig

55



(ii) ART DES MOLEKUELS: Peptid

(iii) HYPOTHETISCH: JA

5 (iv) ANTISENSE: NEIN

(v) ART DES FRAGMENTS: N-Terminus

(ix) MERKMAL:

10 (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
(B) LAGE:1
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Arg(Mtr)"

(ix) MERKMAL:

15 (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
(B) LAGE:4
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "(S,S)-spiro-Pro-Leu"
/note= "(S,S)-spiro-Pro-Leu =
(S,S)-2-(1,7-Diazaspiro[4,4]-nonan-7-yl)-4-methyl-
pentansaeure"

20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

Arg Gly Asp Xaa
1

25

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

30 (A) LÄNGE: 5 Aminosaeuren
(B) ART: Aminosaeure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: ringfoermig

(ii) ART DES MOLEKUELS: Peptid

35 (iii) HYPOTHETISCH: JA

(iv) ANTISENSE: NEIN

(v) ART DES FRAGMENTS: N-Terminus

40

(ix) MERKMAL:

45 (A) NAME/SCHLUESSEL: Modified-site
(B) LAGE:4
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Btd"
/note= "Btd = 8-Amino-4-thiapiperolidin-9-on-2-
carbonsaeure"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

50

Arg Gly Asp Xaa Val
1 5

55



Patentansprüche

1. Cyclopeptide der Formel I

5

Cyclo-(Arg-A-Asp-R¹-R²) I,

worin

10

A Gly oder Ala,
R¹ einen 2-Carboxy-8-amino-4-thiapiperolidin-9-on- (Btd), o-Aminomethyl-o'-carboxybiphenyl- (Biph), 2-Aminomethyl-5-carboxymethylthiophen- (Act), 6-Aminohexansäure-Rest (Aha) oder einen 2-(1,7-Diazaspiro[4.4]nonan-7-yl)-4-methylpentansäure ((S,S)spiro-Pro-Leu) oder 2-(3-Amino-1-pyrrolid-2-onyl)-4-methylpentansäurerest (S)Gly[ANC-2]-Leu oder (R)Gly[ANC-2]-Leu-Rest bedeutet, wobei die Reste jeweils über Peptidbindungen gebunden sind

15

und
R² fehlt, oder aber Val
bedeuten,
sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

20 2.

- (a) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-(S)Gly[ANC-2]-Leu);
- (b) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-(R)Gly[ANC-2]-Leu);
- (c) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-(S,S)spiro-Pro-Leu);
- (d) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Act);
- 25 (e) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd)
- (f) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Aha)
- (g) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-Btd-Val)
- (h) Cyclo-(Arg-DAla-Asp-Btd-Val)

30

3. Ein Enantiomer oder ein Diastereomer einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1.

4.

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt
35 oder daß man ein Peptid der Formel II

H-Z-OH II,

worin

40

Z -Arg-A-Asp-R¹-R²-
-A-Asp-R¹-R²-Arg-
-Asp-R¹-R²-Arg-A-
-R¹-R²-Arg-A-Asp- oder
-R²-Arg-A-Asp-R¹

45

bedeutet,
oder ein reaktionsfähiges Derivat eines solchen Peptids mit einem cyclisierenden Mittel behandelt und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

50

5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

55

6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.



7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Krankheiten.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei der Bekämpfung von Krankheiten.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von immobilisierten Liganden für Affinitätsäulenchromatographie.
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Reinigung von Integrinen durch Affinitätschromatographie.

15

20

25

30

35

40

45

50

55





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 95 10 6259

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
P,X	DE-A-43 10 643 (MERCK PATENT GMBH) 6. Oktober 1994 * das ganze Dokument * ---	1-10	C07K7/52 C07K14/75 C07K5/10 A61K38/08
A	WO-A-93 07170 (DU PONT/MERCK) 15. April 1993 * das ganze Dokument * -----	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07K A61K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchemitteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchezart		Abschließendes Datum der Recherche	
DEN HAAG		4. August 1995	
		Prüfer	
		Masturzo, P	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		I : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer andern Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung F : Zwischenliteratur			





EP 95 10 6259

-C-

Bemerkung: Obwohl Anspruch 8
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des
menschlichen/tierischen Körpers
(Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/
tierischen Körper vorgenommen wird,) be-
ziehen (Art. 52(4)EPU), wurde die
Recherche durchgeführt und gründete sich auf
die angeführten Wirkungen der Verbindung/
Zusammensetzung.



PCTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :
C07K 5/023, A61K 38/05, 38/06

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/10371**(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum: 4. März 1999 (04.03.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05161

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1998 (14.08.98)

(30) Prioritätsdaten:
197 36 772.0 23. August 1997 (23.08.97) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK
PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250,
D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

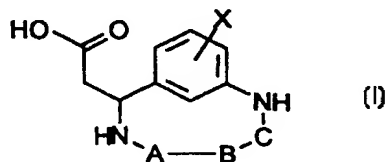
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖLZEMANN, Günter
[DE/DE]; Weedring 7, D-64342 Seeheim (DE). GOOD-
MAN, Simon [GB/DE]; Mozartweg 8, D-64286 Darmstadt
(DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
D-64271 Darmstadt (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW,
ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: CYCLOPEPTIDE DERIVATIVES AS ADHESION INHIBITORS

(54) Bezeichnung: CYCLOPEPTIDDERIVATE ALS ADHÄSIONSINHIBITOREN



(57) Abstract

Compounds of formula (I), in which X, A, B and C have the meanings given in Claim 1, as well as their salts, can be used as integrin inhibitors, in particular for the prevention and treatment of circulatory diseases, thrombosis, heart infarct, coronary heart diseases, arteriosclerosis, in pathological conditions maintained and propagated by angiogenesis, and for tumour therapy.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin X, A, B und C die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Salze, können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden und in der Tumorthherapie verwendet werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

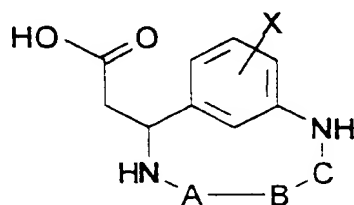
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Cote d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

- 1 -

CYCLOPEPTIDDERIVATE ALS ADHÄSIONSINHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

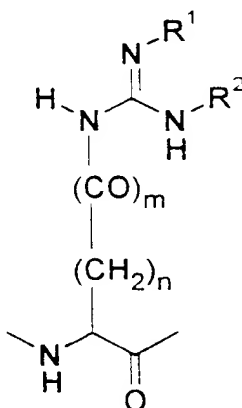
A Gly, Ala oder NH-NH-CO,

15

wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können,

B einen Rest der Formel II

20



25

30

C $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r-$ oder $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-$,

m, p, r jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1,

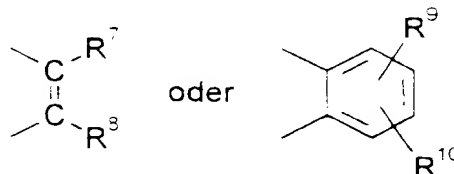
35

n, q jeweils unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4,

- 2 -

R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl,

R^1 und R^2 zusammen auch



$R^7, R^8, R^9,$
 R^{10}

jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Ar, OR^6 , Hal, NO_2 ,
10 NR^6R^6 , $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ oder COR^6 ,

X H, Hal, Alkyl oder Ar,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3, R^4
15 oder R^5 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl,

R^3, R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, NO_2 , NR^6R^6 ,
20 $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ oder COR^6 ,

R^6, R^6 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Phenyl oder Ben-
zyl. und

Hal F, Cl, Br oder I

25 bedeuten,

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Ami-
nosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen einge-
30 schlossen sind,

sowie deren Salze.

Ähnliche Verbindungen cyclischer Peptide sind z.B. aus DE 43 10 643
35 oder EP 0 683 173 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α_v -, β_3 - oder β_5 -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen, wie z. B. die Bindung von Fibrinogen an den β_3 -
10 Integrinrezeptor. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$ sowie $\alpha_v\beta_6$ und $\alpha_v\beta_8$. Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

15 Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

20 Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79,
25 1157-64 (1994) beschrieben.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten
30 die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von
35 den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Angiogenese und Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden.

Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P. Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

Da die Verbindungen der Formel I Inhibitoren der Fibrinogenbindung und damit Liganden der Fibrinogenrezeptoren auf Blutplättchen darstellen, können sie als Diagnostika zur Detektion und Lokalisierung von Thromben im vaskulären System *in vivo* verwendet werden, sofern sie beispielsweise durch einen radioaktiven oder UV-detektierbaren Rest substituiert werden.

Die Verbindungen der Formel I können als Inhibitoren der Fibrinogenbindung auch als wirksame Hilfsmittel zum Studium des Metabolismus von Blutplättchen in unterschiedlichen Aktivierungsstadien oder von intrazellu-

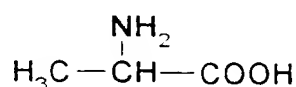
lären Signalmechanismen des Fibrinogenrezeptors verwendet werden. Die detektierbare Einheit eines einzubauenden "Labels", z.B. eine Isotopenmarkierung durch ^3H , erlaubt es, nach Bindung an den Rezeptor, die genannten Mechanismen zu untersuchen.

5

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste folgender Aminosäuren:

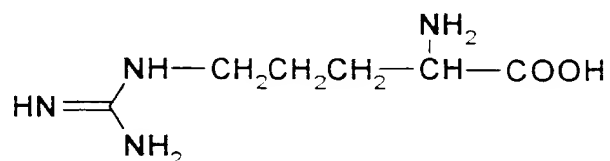
Ala Alanin

10



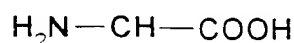
Arg Arginin

15



20

Gly Glycin



25 Ferner bedeuten nachstehend:

Ac Acetyl

Boc tert.-Butoxycarbonyl

CBZ oder Z Benzyloxycarbonyl

30 DCCl Dicyclohexylcarbodiimid

DMAP 4-Dimethylaminopyridin

DMF Dimethylformamid

EDCl N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid

Et Ethyl

35 FCA Fluoresceincarbonsäure

Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
	Me	Methyl
5	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	NMM	N-Methylmorpholin
	OBzl	Benzylester
	Oct	Octanoyl
	OEt	Ethylester
10	OMe	Methylester
	OtBu	tert.-Butylester
	POA	Phenoxyacetyl
	Sal	Salicyloyl
	TFA	Trifluoressigsäure
15	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Ferner können die Aminosäuren, z. B. als Bestandteil von Verbindungen der Formel I, mit entsprechenden an sich bekannten Schutzgruppen versehen sein.

In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Aminosäuren, deren Konfiguration nicht speziell angegeben ist, weisen die (S)- oder (L)-Konfiguration auf.

- 7 -

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

5 (a) eine Verbindung der Formel III

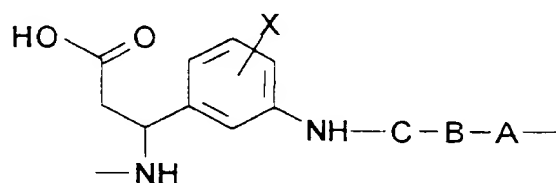
H-Z-OH

III

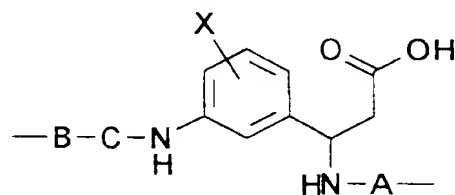
worin

10

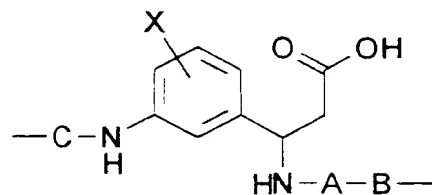
Z



15

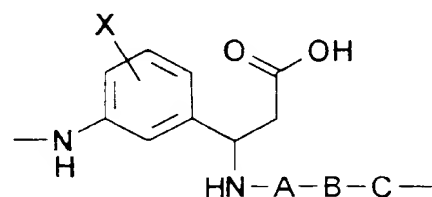


20



oder

25



bedeutet,

30

und X, A, B und C die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

oder ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel III mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,

oder

5 b) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

10 und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

15 Vor- und nachstehend haben die Reste X, A, B, C, R¹, R², m, n, p, q und Z die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

20 In den vorstehenden Formeln steht X vorzugsweise für H, Hal oder Alkyl, insbesondere für H, Cl oder CH₃.

25 In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1-6 C-Atome und steht vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Tri-methylpropyl. Besonders bevorzugt steht Alkyl für Methyl.

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ bedeuten vorzugsweise H.

30 Die genannten Aminosäuren und Aminosäurereste können auch derivatisiert sein, wobei die N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-, N-Benzyl- oder C₁₂-Methylderivate bevorzugt sind.

35 Weiter bevorzugt sind insbesondere die Methyl-, Ethyl, Propyl, Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl- oder Benzylester der Seitenketten-carboxy-gruppe, ferner auch Derivate von Arginin, das an der -NH-C(=NH)-NH₂-Gruppe mit einem Acetyl-, Benzoyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylrest substituiert sein kann.

R⁶ und R^{6'} bedeuten vorzugsweise z.B. H, Methyl oder Ethyl, ferner Benzyl oder Phenyl.

OR⁶ bedeutet bevorzugt z.B. Hydroxy oder Methoxy.

5 COR⁶ ist Alkanoyl und bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

Ar ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-,
10 m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluor-methylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-
15 Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Benzoyloxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(Carboxymethyloxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Methoxycarbonyl-methyloxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Methoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl, o-,
20 m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Propionyl-
25 phenyl, o-, m- oder p-Butyrylphenyl, o-, m- oder p-Pentanoylphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl oder Naphthyl.

30 Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluy, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Boc, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbo-benzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Fmoc, Mtr oder Benzyl.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens zwei chirale Zentren und können daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

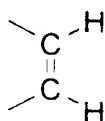
5 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia, Ib und Ic ausgedrückt werden, die der Formel I ent-
 10 sprechen und worin

in Ia	X	H, Alkyl oder Hal,
	R ¹ , R ²	H,
	m	0,
15	n	3,
	p, r	1, und
	q	2 oder 3, und

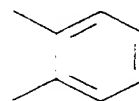
in Ib	X	H, Alkyl oder Hal,
20	R ¹ , R ²	H,
	m	0,
	n	3,
	p	1,
	r	0, und
25	q	1, und

in Ic	X	H, Alkyl oder Hal,
-------	---	--------------------

R ¹ und R ²	zusammen
-----------------------------------	----------



oder



m	1	
n	2	
p, r	1, und	
35	q	2

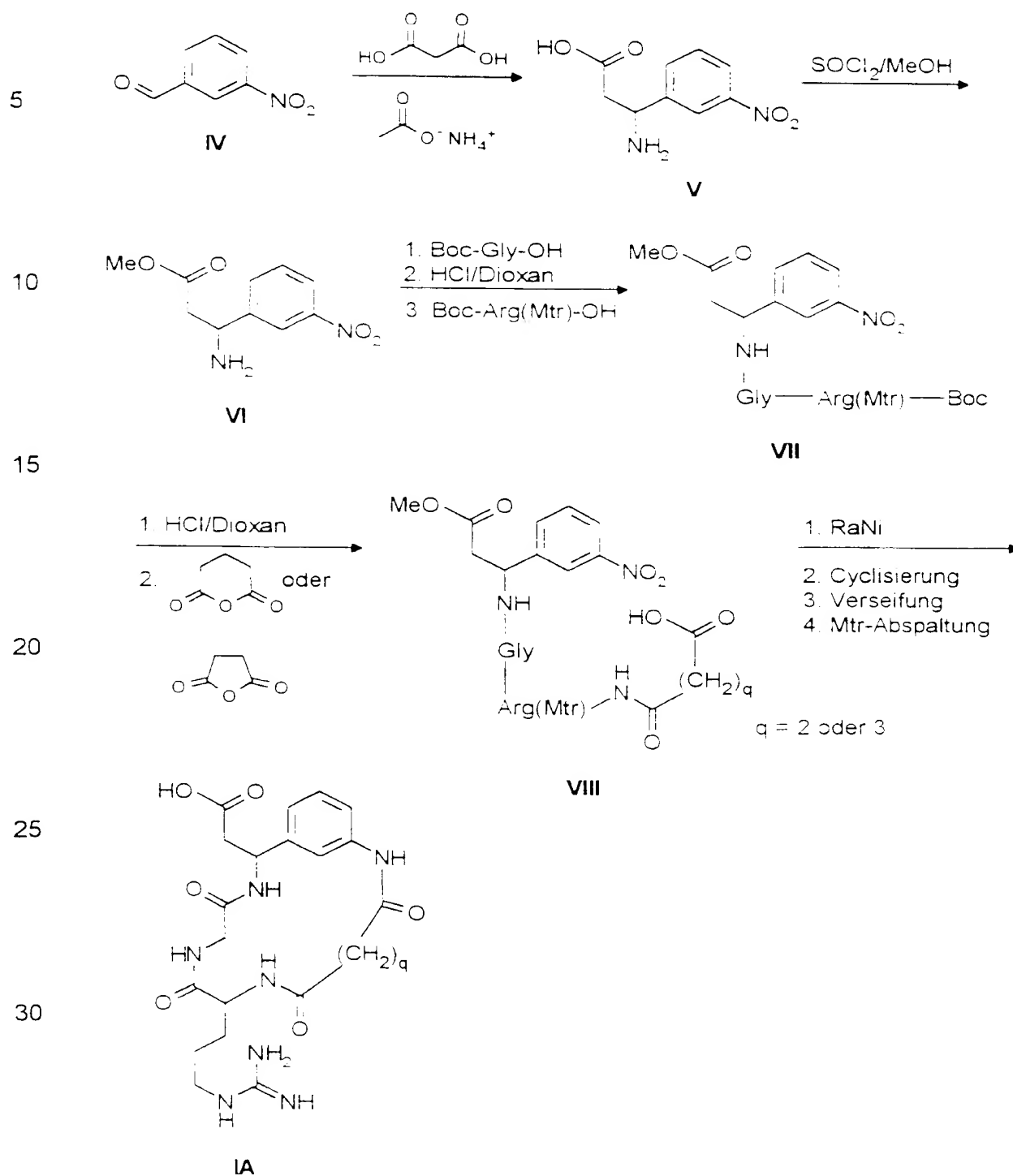
bedeuten;

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

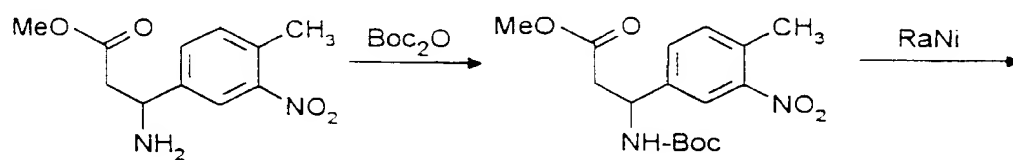
Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können beispielsweise nach den folgenden Schemata 1 und 2 hergestellt werden:

Schema 1:

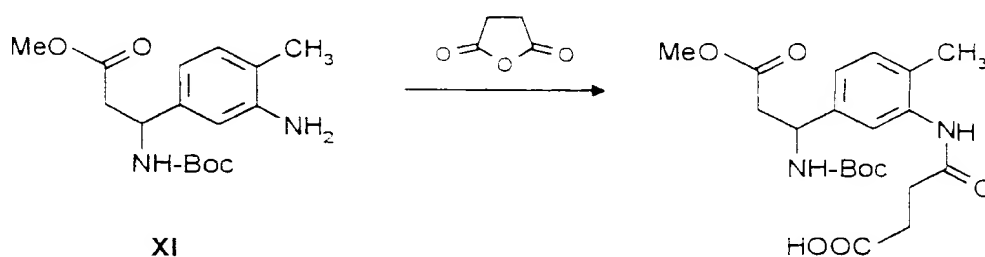


- 13 -

Schema 2:

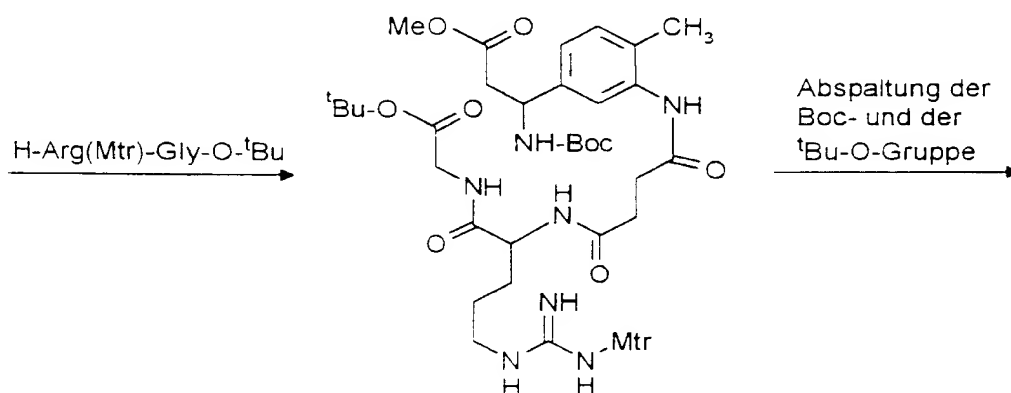
IX

X



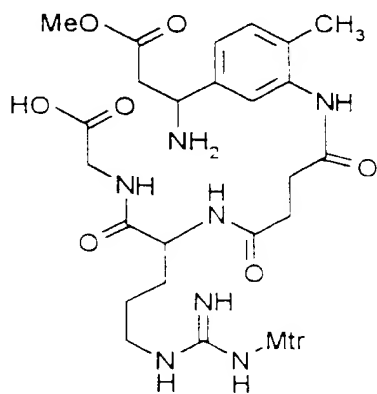
XI

XII

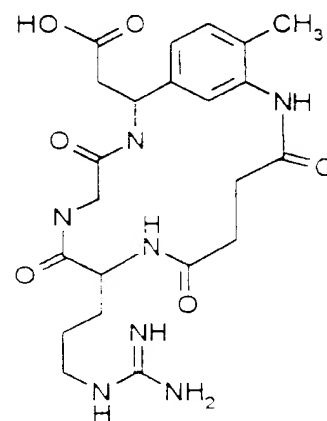


Abspaltung der
Boc- und der
 $^t\text{Bu-O}$ -Gruppe

XIII



XIV



IB

Der wichtige 3-Amino-3-(3-nitro-phenyl)propionsäure-Baustein aus Schema 1 wird hergestellt nach J. Org. Chem. 25, 1758 (1960) aus 3 Nitrobenzaldehyd, Malonsäure und Ammoniumacetat. Bei der Synthese von analogen Verbindungen verwendet man die entsprechenden Nitrobenzaldehyd-Derivate.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel III unter den Bedingungen einer Peptidsynthese erhalten werden. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptidsynthese, wie sie z.B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie DCCI oder EDCI, ferner z.B. Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, in Dimethylsulfoxid oder in Gegenwart dieser Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°. Um die intramolekulare Cyclisierung vor der intermolekularen Peptidbindung zu fördern, ist es zweckmäßig, in verdünnten Lösungen zu arbeiten.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen.

Anstelle von Verbindungen der Formel III können auch Derivate von Verbindungen der Formel III, vorzugsweise eine voraktivierte Carbonsäure, oder ein Carbonsäurehalogenid, ein symmetrisches oder gemischtes Anhydrid oder ein Aktivester eingesetzt werden. Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben. Aktivierete Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bei Verwendung eines Carbonsäurehalogenids in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

5 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

10 Die Ausgangsstoffe der Formel III sind in der Regel neu. Sie können nach bekannten Methoden der Peptidsynthese hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere
15 Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen
20 enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH_2 -Gruppe eine NHR' -Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. Boc oder CBZ) enthalten.

25 Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine $\text{R}''\text{O}$ -phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

30 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

35

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluylyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2.2.2-Trichlorethoxycarbonyl, Boc, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Fmoc; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Boc und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppe wird bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen Boc, OtBu und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von Histidin, Asparagin und Glutamin abgespalten, wogegen sie an der Cystein-Seitenkette verbleibt.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eig-

nen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Di-

isopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzyl-ethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen
10 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer
15 physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),
20 parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen
25 Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.
30
35

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrininhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen, Infektionen und Restenose nach Angioplastie verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze finden auch Verwendung bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, insbesondere bei Tumoren oder rheumatoider Arthritis.

Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Ferner können die Verbindungen der Formel I als Integrinliganden zur Herstellung von Säulen für die Affinitätschromatographie zur Reindarstellung von Integrinen verwendet werden.

Der Ligand, d.h. eine Verbindung der Formel I, wird dabei über eine Ankerfunktion, z.B. die freie Carboxygruppe an einen polymeren Träger kovalent gekuppelt.

Als polymere Trägermaterialien eignen sich die an sich in der Peptidchemie bekannten polymeren festen Phasen mit vorzugsweise hydrophilen Eigenschaften, beispielsweise quervernetzte Polyzucker wie Cellulose, Sepharose oder Sephadex^R, Acrylamide, Polymer auf Polyethylenglykolbasis oder Tentakelpolymere^R.

Die Herstellung der Materialien für die Affinitätschromatographie zur Integrinreinigung erfolgt unter Bedingungen wie sie für die Kondensation von Aminosäuren üblich und an sich bekannt sind.

Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens zwei chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

- 22 -

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. Raumtemperatur bedeutet 22 °C. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ether oder Dichlormethan, trennt die organische Phase ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

RT = Retentionszeit (Minuten) bei HPLC in den folgenden Systemen:

Säule: Lichrosorb[®] RP 18 (250 x 4; 5 µm);

Eluent A: 0,1 % TFA in Wasser

Eluent B: 0,1 % TFA in 90 % Acetonitril, 10 % Wasser

Fluß: 1 ml/min

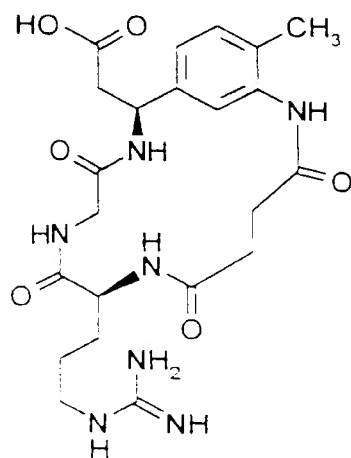
Gradient: 20 - 95 % B / 50 min

Detektion bei 215 nm.

Die Trennung der Diastereomeren erfolgt vorzugsweise unter den angegebenen Bedingungen.

Massenspektrometrie (MS): FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

Beispiel 1:



8S,14S-IB

Synthese der zu cyclisierenden Verbindung

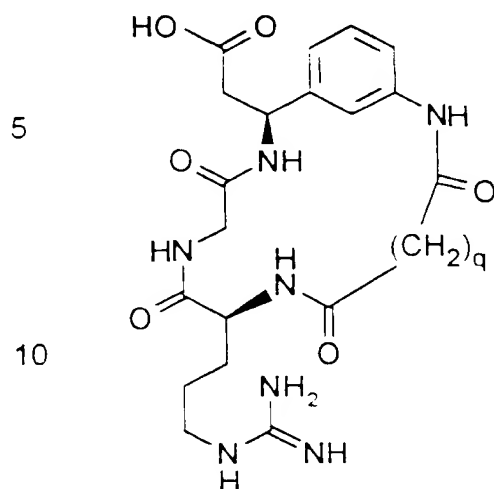
Analog Schema 1 wird (3R,S)-3-Amino-3-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-propionsäuremethylester (3R,S-IX) synthetisiert. Dieser Ester wird nach bekannter Methode in die Enantiomeren gespalten und (3S)-3-Amino-3-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-propionsäuremethylester (3S-IX) anschließend analog Schema 2 zur Mtr-geschützten Verbindung 3S-Amino-3-(3-{3-[1-(carboxy-methyl-carbamoyl)-4-guanidino-1S-butylcarbamoyl]-propionyl-amino}-4-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester (S,S-XIV) umgesetzt.

Cyclisierung

616 mg der Mtr-geschützten Verbindung 3S-Amino-3-(3-{3-[1-(carboxy-methyl-carbamoyl)-4-guanidino-1S-butylcarbamoyl]-propionyl-amino}-4-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester (S,S-XIV) werden in 80 ml DMF gelöst und mit 800 ml Dichlormethan verdünnt. Danach wird auf -20 °C gekühlt und nacheinander 300 mg EDCI, 98 mg DMAP und 0,176 ml NMM zugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand in 200 ml halbgesättigte NaHCO₃-Lösung eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gewaschen. Man erhält 400 mg Substanz, die durch präparative HPLC gereinigt werden. Nach der Chromatographie erhält man 44 mg der Mtr-geschützten cyclischen Verbindung (8S,14S)-[8-(3-Guanidinopropyl)-18-methyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-yl]-essigsäuremethylester, RT 26,1; FAB 716.

Verseifung und Abspaltung der Mtr-Schutzgruppe

Durch Verseifung in KOH/Methanol erhält man die Mtr-geschützte cyclische Verbindung (8S,14S)-[8-(3-Guanidinopropyl)-18-methyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-yl]-essigsäure. 25 mg dieser Verbindung werden anschließend in 4,3 ml 98%iger Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird einrotiert und durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 9,5 mg (8S,14S)-[8-(3-Guanidinopropyl)-18-methyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-yl]-essigsäure (8S,14S-IB) erhalten, RT 20,2; FAB 490.

Beispiele 2-3:15 Beispiel 2 ($q = 2$):

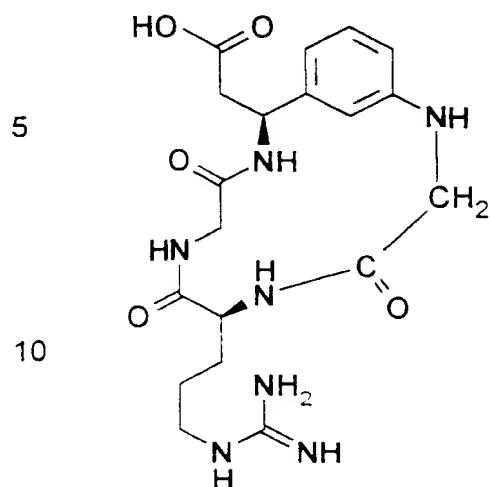
Ausgehend von 85 mg der Mtr-geschützten Verbindung (8S,14S)-2-(8-(3-Guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]-nonadeca-16,18,19-trien-14-yl)-essigsäure erhält man in Analogie zu Beispiel 1 durch Umsetzung mit 14,7 ml 98%iger Trifluoressigsäure 13 mg (8S,14S)-2-(8-(3-Guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-16,18,19-trien-14-yl)-essigsäure; RT 17,2; FAB 476.

20

Beispiel 3 ($q = 3$):

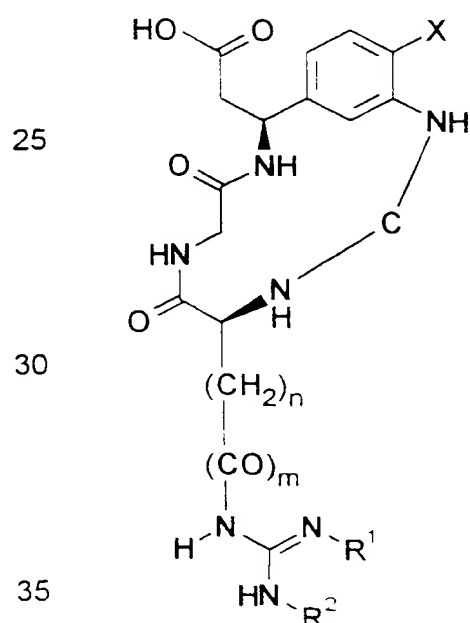
25 Ausgehend von 300 mg der Mtr-geschützten Verbindung (9S,15S)-2-(9-(3-Guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8,11,14-tetraazabicyclo[14.3.1]eicosan-17,19,20-trien-15-yl)-essigsäure erhält man in Analogie zu Beispiel 1 74 mg (9S,15S)-2-(9-(3-Guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8,11,14-tetraazabicyclo[14.3.1]eicosan-17,19,20-trien-15-yl)-essigsäure;

30 RT 18,3; FAB 490.

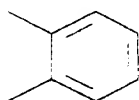
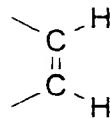
Beispiel 4:

15 Ausgehend von der Mtr-geschützten Verbindung (6S,12S)-[6-(3-Guanidinopropyl-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tertaazabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-yl]-essigsäure erhält man in Analogie zu Beispiel 1 (6S,12S)-[6-(3-Guanidinopropyl-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tertaazabicyclo-

20 [11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-yl]-essigsäure.

Beispiele 5-8:

In Analogie zu Beispiel 1 werden die folgenden Verbindungen synthetisiert:

Bsp Nr.	X	C	m	n	R ¹ und R ²
5					
5	H	-CO-CH=CH-CO-	0	3	H
6	Cl	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	0	3	H
10					
7	CH ₃	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	1	2	
15					
8	H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	1	2	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

20 Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

30 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

35 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28.48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkonium-

chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

5 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

10 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

15 **Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

20 **Beispiel G: Kapseln**

25 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

30 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus.

5 Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

10

15

20

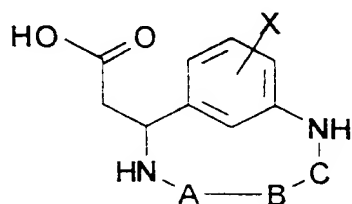
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

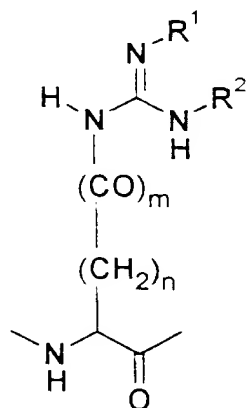


worin

A Gly, Ala oder NH-NH-CO,

wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können,

B einen Rest der Formel II



C -(CO)_p-(CH₂)_q-(CO)_r- oder -(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-,

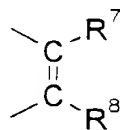
m, p, r jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1,

n, q jeweils unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4,

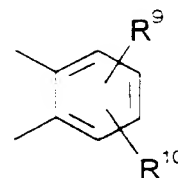
- 30 -

R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl.

R^1 und R^2 zusammen auch



oder



$R^7, R^8, R^9,$

R^{10}

jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Ar, OR^6 , Hal, NO_2 , NR^6R^6 , $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ oder COR^6 ,

X

H, Hal, Alkyl oder Ar,

Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 , R^4 oder R^5 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl,

R^3, R^4, R^5

jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, NO_2 , NR^6R^6 , $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ oder COR^6 ,

R^6, R^6

jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Phenyl oder Benzyl, und

Hal

F, Cl, Br oder I

bedeuten,

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

sowie deren Salze.

2. Ein Enantiomer oder ein Diastereomer einer Verbindung der Formel gemäß Anspruch 1.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1:

5

a) (8S,14S)-2-(8-(3-Guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-16,18,19-trien-14-yl)-essigsäure;

10

b) (9S,15S)-2-(9-(3-Guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8,11,14-tetraazabicyclo[14.3.1]eicosan-17,19,20-trien-15-yl)-essigsäure;

15

c) (8S,14S)-(8-(3-Guanidinopropyl)-18-methyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-yl)-essigsäure;

20

d) (6S,12S)-(6-(3-Guanidinopropyl)-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-yl)-essigsäure;

sowie deren Salze.

25

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel III

30

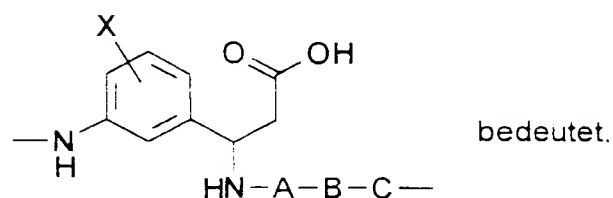
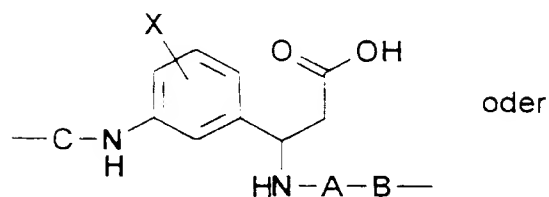
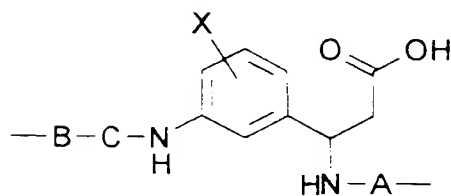
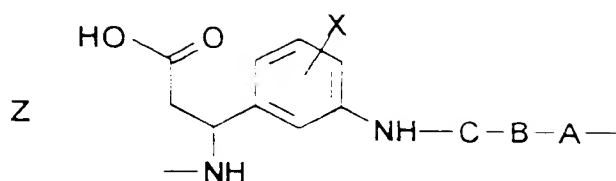
H-Z-OH

III

worin

35

- 32 -



und X , A , B und C die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

oder ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel III mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,

oder

b) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Integrininhhibitoren zur Bekämpfung von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen, Infektionen und Restenose nach Angioplastie.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

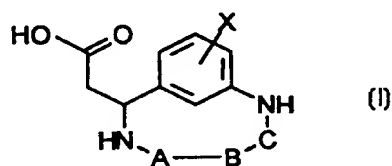


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/023, A61K 38/05, 38/06		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/10371
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. März 1999 (04.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05161 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. August 1998 (14.08.98) (30) Prioritätsdaten: 197 36 772.0 23. August 1997 (23.08.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖLZEMANN, Günter [DE/DE]; Weeding 7, D-64342 Seeheim (DE). GOOD- MAN, Simon [GB/DE]; Mozartweg 8, D-64286 Darmstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen- richts: 27. Mai 1999 (27.05.99)	

(54) Title: CYCLOPEPTIDE DERIVATIVES AS ADHESION INHIBITORS

(54) Bezeichnung: CYCLOPEPTIDDERIVATE ALS ADHÄSIONSINHIBITOREN



(57) Abstract

Compounds of formula (I), in which X, A, B and C have the meanings given in Claim 1, as well as their salts, can be used as integrin inhibitors, in particular for the prevention and treatment of circulatory diseases, thrombosis, heart infarct, coronary heart diseases, arteriosclerosis, in pathological conditions maintained and propagated by angiogenesis, and for tumour therapy.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin X, A, B und C die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Salze, können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden und in der Tumorthherapie verwendet werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05161

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K5/023 A61K38/05 A61K38/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 578 083 A (MERCK PATENT GMBH) 12 January 1994 cited in the application see claims; examples ---	1,6-10
A	DE 44 15 310 A (MERCK PATENT GMBH) 2 November 1995 cited in the application see claims; examples ---	1,6-10
A	DE 43 10 643 A (MERCK PATENT GMBH) 6 October 1994 see claims; examples ---	1,6-10
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 1999

Date of mailing of the international search report

12/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/EP 98/05161

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No
A	<p>DATABASE WPI Section Ch. Week 9606 Derwent Publications Ltd., London, GB: Class B04, AN 96-055984 XP002091715 -& JP 07 316193 A (ASAHI GLASS CO LTD) . 5 December 1995 see abstract -----</p>	1.6-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05161

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although Claims 8 and 10 relate to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No

PCT/EP 98/05161

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0578083	A	12-01-1994	AU 1268797	A 20-03-1997
			AU 4179693	A 13-01-1994
			CA 2099541	A 07-01-1994
			CN 1084408	A 30-03-1994
			CZ 9301315	A 16-02-1994
			HU 66348	A, B 28-11-1994
			JP 6293659	A 21-10-1994
			MX 9304035	A 29-04-1994
			NO 932439	A 07-01-1994
			PL 299559	A 21-03-1994
			SK 70693	A 02-02-1994
			ZA 9304819	A 20-01-1994
DE 4415310	A	02-11-1995	AU 697614	B 15-10-1998
			AU 1772495	A 09-11-1995
			CA 2148194	A 31-10-1995
			CN 1116628	A 14-02-1996
			CZ 9501073	A 15-11-1995
			EP 0683173	A 22-11-1995
			HU 75057	A 28-03-1997
			JP 7304795	A 21-11-1995
			NO 951645	A 31-10-1995
			PL 308420	A 13-11-1995
			SK 55895	A 06-12-1995
			US 5693612	A 02-12-1997
			ZA 9503467	A 17-01-1996
DE 4310643	A	06-10-1994	AU 684489	B 18-12-1997
			AU 5918594	A 06-10-1994
			CA 2120303	A 02-10-1994
			CN 1099760	A 08-03-1995
			CZ 9400704	A 18-01-1995
			EP 0632053	A 04-01-1995
			HU 69726	A 28-09-1995
			JP 6329698	A 29-11-1994
			NO 941152	A 03-10-1994
			SK 38394	A 08-02-1995
			US 5849692	A 15-12-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07K5/023 A61K38/05 A61K38/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 578 083 A (MERCK PATENT GMBH) 12. Januar 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche; Beispiele ---	1,6-10
A	DE 44 15 310 A (MERCK PATENT GMBH) 2. November 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche; Beispiele ---	1,6-10
A	DE 43 10 643 A (MERCK PATENT GMBH) 6. Oktober 1994 siehe Ansprüche; Beispiele ---	1,6-10
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/02/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
-----------	--	--------------------

A	<p>DATABASE WPI Section Ch. Week 9606 Derwent Publications Ltd., London, GB: Class B04, AN 96-055984 XP002091715 -& JP 07 316193 A (ASAHI GLASS CO LTD) , 5. Dezember 1995 siehe Zusammenfassung -----</p>	1.6-10
---	--	--------

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05161

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 8 und 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05161

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgliedern der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0578083 A	12-01-1994	AU 1268797 A	20-03-1997
		AU 4179693 A	13-01-1994
		CA 2099541 A	07-01-1994
		CN 1084408 A	30-03-1994
		CZ 9301315 A	16-02-1994
		HU 66348 A.B	28-11-1994
		JP 6293659 A	21-10-1994
		MX 9304035 A	29-04-1994
		NO 932439 A	07-01-1994
		PL 299559 A	21-03-1994
		SK 70693 A	02-02-1994
		ZA 9304819 A	20-01-1994
DE 4415310 A	02-11-1995	AU 697614 B	15-10-1998
		AU 1772495 A	09-11-1995
		CA 2148194 A	31-10-1995
		CN 1116628 A	14-02-1996
		CZ 9501073 A	15-11-1995
		EP 0683173 A	22-11-1995
		HU 75057 A	28-03-1997
		JP 7304795 A	21-11-1995
		NO 951645 A	31-10-1995
		PL 308420 A	13-11-1995
		SK 55895 A	06-12-1995
		US 5693612 A	02-12-1997
		ZA 9503467 A	17-01-1996
DE 4310643 A	06-10-1994	AU 684489 B	18-12-1997
		AU 5918594 A	06-10-1994
		CA 2120303 A	02-10-1994
		CN 1099760 A	08-03-1995
		CZ 9400704 A	18-01-1995
		EP 0632053 A	04-01-1995
		HU 69726 A	28-09-1995
		JP 6329698 A	29-11-1994
		NO 941152 A	03-10-1994
		SK 38394 A	08-02-1995
		US 5849692 A	15-12-1998